FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE 490

ANNEE 1967 POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Anne Marie AUBRY, née AUCLAIR

le 15 juillet 1938 à Argenteuil

—

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

—

ASPECT ACTUEL

ET AVENIR DES BACTERIOPHAGES.

—

Président : Mr. LEMAIRE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1967 POUR LE N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Anne Marie AUBRY, née AUCLAIR

le 15 juillet 1938 à Argenteuil

—

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

—

ASPECT ACTUEL

ET AVENIR DES BACTERIOPHAGES.

—

Président : Mr. LEMAIRE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	BOUYSOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père le Docteur J.M. AUCLAIR

A tous les miens.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534914_0005

A Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

qu'il trouve ici l'expression déférente
de mes remerciements pour l'honneur qu'il
m'a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.

A nos maîtres dans les Hôpitaux de Paris

MM. les professeurs :

BARIETY

PATEL

DEROT

BROCARD

LELONG

VIALATTE

BARCAT

NARDY

Aux laboratoires "B.S."

en témoignage de profonde gratitude pour
le matériel d'étude et les documents qu'ils
m'ont fournis pour l'élaboration de ce tra-
vail.

I N T R O D U C T I O N

Malgré l'importance des travaux concernant les Bactériophages, malgré leur facilité d'utilisation et la simplicité relative de leur fabrication industrielle, on constate un recul injustifié de ce traitement d'une efficacité, pourtant universellement reconnue.

Où en est donc la bactériophagie ?

Quelles en sont les possibilités d'avenir ?

Nous envisagerons à côté de l'historique, les méthodes de fabrication, les indications actuelles et les méthodes d'utilisation.

C'est en 1896 que HANKIN signale pour la première fois l'action bactéricide des eaux du Gange sur le vibrion cholerique (des vibrions cholériques ensemencés dans l'eau filtrée de ce fleuve disparaissent en quelques heures alors qu'ils persistent dans de l'eau autoclavée à 115°.

En l'absence d'explication, il évoquait une substance volatile. Successivement, le même phénomène est retrouvé par :

- FRANKLAND pour l'eau de la Tamise
- SANGIORGE et VASCELANO pour l'eau du Pad
- ELIAVA pour l'eau du fleuve Konra (des cultures de vibrions cholériques deviennent claires en quelques heures)
- Puis GAMALEIA observant la clarification, dans certaines conditions, d'une suspension de bacilles charbonneux, l'attribue à une bactériolyse.

C'est TWORT qui en 1915 décrit effectivement le phénomène de la lyse bactériophagique : en ensemençant de la lymphe vaccinale glycérinée sur gélose, il observe parmi les colonies de staphylocoques développées, un polymorphisme important. Certaines colonies présentent une transformation vitreuse suivie d'une lyse vraie tandis que des colonies voisines normales vont présenter progressivement le même phénomène.

En 1917, et en d'autres conditions, d'HERELLE se trouve en face d'un phénomène analogue. Il observe un principe lytique, isolé des matières fécales des malades atteints de dysenterie. L'essentiel dans la découverte d'HERELLE est l'existence d'une substance qui, ajoutée en dose infinitésimale à une culture de shigella, la détruit; ce principe est transmissible indéfiniment, de la culture lysée à la nouvelle culture.

D'HERELLE fait ainsi 935 passages. Il nomme ce principe de lyse microbienne - qu'il considère comme un micro-organisme filtrable "Bactériophagum intestinalis" ou Bactériophage.

En milieu liquide, la lyse microbienne se manifeste par la clarification de la culture en milieu solide, par l'apparition des zones morphologiques dénommées "phage"; leurs dimensions et morphologies sont caractéristiques pour les différents systèmes phago-bactériens.

LES LOCALISATIONS :

Elles sont aussi multiples que les localisations des germes pathogènes. On a retrouvé des Bactériophages dans toutes les cavités naturelles humaines et animales, dans l'eau et sur le sol, et, sous certaines conditions, dans l'air.

La symbiose bactérie - phage explique cette ample distribution.

MORPHOLOGIE ET CARACTERISTIQUES :

Aujourd'hui on connait la nature corpusculaire des phages, on sait également qu'il s'agit de matière vivante. En faveur de cette conception, nous rappellerons :

- L'activité discontinue des bactériophages
- La pluralité de leurs dimensions
- Leur structure, "la visibilité"
- Leur conduite envers des agents physiques et chimiques
- Leur analyse chimique (Schlessinger).

Pour l'étude morphologique des phages - particules d'une biométrie située sous la limite de solution du microscope photonique - on a utilisé la méthode électronique qui a établi définitivement leur nature corpusculaire. Elle a permis de préciser aussi bien la morphologie, que le mécanisme de la lyse transmissible - mettant ainsi fin à une longue controverse sur la nature du bactériophage.

Il a été effectué une étude de la lyse phagique qui a permis d'une part de suivre l'évolution des aspects morphologiques de la bactérie parasitée,et d'autre part de saisir les différentes phases du développement du phage.

L'observation de tout cycle biologique au microscope électronique n'est malheureusement qu'une observation statique : ce n'est qu'avec des techniques particulières ou avec une série d'observations, réparties dans le temps et faites à un rythme déterminé, qu'il est possible de reconstituer un cycle, ou toute autre évolution se réalisant dans le temps. Cependant, il ne s'agira que d'une série d'observations faites sur une succession de faits analogues, mais différents, comportant - du fait de l'observation au microscope électronique - la perte biologique fatale des cellules sur lesquelles on observe chaque phénomène.

Malgré ces difficultés, on a pu établir que les bactéries sur lesquelles se fixent les phages ont, au début, un aspect normal, tandis que par la suite elles présentent une zone d'éclaircissement qui s'étend rapidement à tout le corps de la bactérie. Cet éclaircissement va de pair avec une activité évolutive très intense du phage, qui, après avoir laissé à l'extérieur de son hôte sa propre dépouille, injecte à l'intérieur de la bactérie les granulés dont il est rempli, lesquels se multiplient encore et donnent naissance à des corps moruliformes. (De ces corps se détachent de petits anneaux qui se multiplient encore et donnent lieu à la formation de rosettes).

De ces dernières se détachent des éléments munis d'une queue, tout d'abord rudimentaire, ensuite plus prononcée, éléments qui donneront naissance à des phages arrivés à maturité. Une fois que le phage s'est reformé, le germe se rompt, se morcelle ou éclate libérant ainsi ses propres parasites qui seront prêts à envahir de nouvelles bactéries encore saines.

Tout ce cycle a lieu en un clin d'oeil, rarement - et seulement avec des phages de mycobactéries - en un temps nous permettant de l'observer en série au microscope électronique.

Pour compléter les recherches sur ce sujet, on a tenté de suivre au microscope à contraste de phase, le phénomène de la lyse phagique et ceci dans le but de saisir la succession réelle des différents épisodes qui caractérisent l'invasion virale de la bactérie, son éclaircissement, sa lyse ou son éclatement.

Le microscope à contraste de phase ne permet pas de voir les phages mais d'observer les variations des aspects morphologiques que les bactéries présentent sous formes d'altérations externes et surtout d'altérations internes.

En opérant en chambre chaude et en mélangeant bactéries et phages il est alors possible de suivre facilement toute l'évolution de la première phase du phénomène : période de latence, infection, souffrance du germe et ses modifications morphologiques. La dernière phase du phénomène, lyse ou éclatement, a lieu tout à fait à l'improviste ou en un temps si court que l'oeil n'a pas le temps de la saisir et encore moins de l'analyser. La photographie n'est d'aucun secours dans ce cas, car il est pratiquement impossible de déclencher l'obturateur dans l'espace de temps très bref qui sépare le début du phénomène de sa fin.

On a alors essayé de vaincre cet obstacle en ayant recours au cinéma. La pellicule se déroulant très rapidement - 400 photographies par seconde - on a réussi à saisir les différentes phases de la lyse et de l'éclatement et à en analyser les détails.

La technique de prise de vue cinématographique a été très difficile à mettre au point : tout d'abord il a fallu travailler dans une chambre thermostatique afin d'éviter des écarts de température au cours des différentes phases de l'expérience; ensuite on a dû mettre au point un système d'éclairage spécial pour travailler en immersion. Enfin, il a fallu lester la base de la caméra ainsi que la petite table qui supportait le microscope car les faibles vibrations du milieu altéraient la prise de vue faite à cette vitesse.

C'est la mégabactérie qui fut choisie comme matériel d'étude (germe de grandes dimensions donc facilement visible au microscope).

Au microscope à contraste de phase, il ressort qu'un mélange fraichement préparé de bactéries et de phages ne provoque pas d'altérations immédiates de la structure morphologique de la bactérie.

Après une certaine période - variable suivant les germes - on commence à observer une certaine souffrance de la bactérie qui se manifeste par son éclaircissement.

Cet éclaircissement peut nous sembler uniforme au premier abord, mais on s'aperçoit rapidement qu'il est irrégulier, certaines parties de la bactérie sont plus claires, d'autres plus sombres.

Les parties les plus claires prennent souvent un aspect vacuolaire tandis que les parois de la vacuole gonflent et forment une "bulle" qui se résorbe ensuite. L'éclatement a rarement lieu à cette phase. Il arrive ce qui arriverait si l'on soufflait dans un cylindre dont les parois élastiques pourraient, en certains points, former une protubérance ou s'invaginer suivant l'augmentation ou la diminution de la pression à 'lintérieur du cylindre.

Il n'a pas encore été possible d'établir l'origine de cette augmentation de la pression à l'intérieur de la bactérie.

On pourrait supposer que le phage, en attaquant les composants du protoplasma de la bactérie, provoque des réactions chimiques responsables de la libération d'un gaz: il semble que l'on pourrait ainsi expliquer la formation des bulles et l'éclatement successif ou simultané du germe, éclatement qui comporte des mouvements bien visibles ainsi que la mobilisation des fragments résultants de l'éclatement.

La prise d'images cinématographiques à grande vitesse a permis d'autres observations et en particulier une remarque sur la parasitose phagique : en effet, en mélangeant germes et phages dans une proportion permettant l'infection simultanée de tous les germes présents, cette infection ne se produit pas et n'évolue pas d'une seule tenue mais a lieu par poussées successives dans une même chaîne de bactéries; il y a des germes normaux et des germes souffrants, on voit les germes normaux devenir souffrants tandis que les germes souffrants éclatent et se lysent.

La lyse phagique présente quelques individualités, elle ne se réalise pas avec le même rythme dans l'apparition de phénomènes, elle se produit par à-coup, comme si la sensibilité de chaque germe par rapport aux phages était différente et la durée de la maladie différente pour chaque bactérie.

A moins que l'absorption des phages sur les germes n'ait lieu à des périodes, même très rapprochées, mais différentes. C'est ce qui a été vu au microscope électronique lorsqu'il était possible d'observer dans le même champ, des bactéries parasitées et en voie de lyse, d'autres avec des phages à peine absorbés, auprès de bactéries encore saines entourées de phages encore libres.

L'observation cinématographique à grande vitesse a permis de suivre la phase finale du phénomène : souvent, avant d'éclater, les germes parasités se contractent, se spasment et reprennent tout de suite après, leurs dimensions normales, puis d'un seul coup, s'éclaircissent et se désagrègent, soit en éclatant - et alors les fragments se dispersent tout autour - soit en se contractant et en se morcelant - dans ce cas, les fragments restent sur place - tout en se trouvant déplacés par rapport à l'axe original de la bactérie; soit enfin, en se lysant peu à peu ou en se réduisant à une ombre, on peut même dire à des fragments d'ombre.

Les trois aspects du phénomène peuvent être observés non seulement sur la bactérie et le même phage, mais parfois dans le même champ microscopique. Les trois phénomènes, tout en étant différents, sont superposables: le phage arrivé à maturité attaque le protoplasma de la cellule en le détruisant d'une façon ou d'une autre - d'où l'éclaircissement du protoplasma - pendant la destruction, la pression augmente à l'intérieur du germe ce qui provoque des distensions locales anormales des "bulles" - parfois même l'éclatement du germe.

La rétraction des bulles ne doit pas nous étonner car il pourrait arriver que l'augmentation de la pression interne trouve une voie de sortie imprévue, par exemple une petite effraction locale.

En conclusion il est probable que l'énergie nécessaire à l'éclatement du germe ne puisse être fournie que par une augmentation de pression à l'intérieur de la bactérie, augmentation qui ne peut être que la conséquence des réactions chimiques qui accompagnent la destruction du protoplasma de la bactérie.

Par ailleurs, on a pu compléter ces observations en utilisant les méthodes physiques et chimiques suivantes :

- Autoradiographie.
- Choc osmotique (passage brusque des particules phagiques des solutions hypertoniques dans des solutions hypotoniques).
- Centrifugation et ultracentrifugation.
- Sédimentation et détermination du coëfficient de sédimentation.
- Gelée et dégelée répétées.
- Traitement à l'eau oxygénée et à l'éthanol.
- Extractions avec du phénol, electrophorèse, chromatographie sur colonne de résine échangeuse d'ions.

Dès le début de ces observations, il a été constaté que le phage se présentait sous deux formes dans son cycle évolutif:

- Sous forme de provirus (lysogène latent), ou
- Sous forme de phage mûr (infectieux) libéré de la bactérie lysée.

Les parties composantes de la particule infectieuse mûre étant liées à sa fonction, la constitution morphologique du phage est en rapport direct avec les propriétés physiologiques de celui-ci. Les fonctions du phage mûr sont :

- la reproduction, et
- l'infectivité (comprenant par là, la propriété du phage d'introduire son matériel génétique dans la cytoplasme de la bactérie parasitée).

LWOFF divise d'après le même critère, la structure du phage en deux types moléculaires :

- le type moléculaire lié à la génétique du phage. Il est constitué par de l'acide nucléinique, qui transmet l'information à la cellule parasitée, laquelle reproduira par son métabolisme modifié, les individualités phagiques de même caractère.
- le type moléculaire non génétique. Il est constitué par des protéines et est en corrélation directe avec l'invasion, assurant la fonction du premier type moléculaire.

Le premier pas dans la clarification morphologique phagique est la purification la plus poussée de la suspension des particules phagiques, par leur séparation du reste des cellules bactériennes lysées, utilisant pour cela, la digestion enzymatique des acides nucléiniques, appartenant à la cellule parasitée.

Les parties structurales ont pu être observées au microscope électronique grâce à des techniques de coloration par contraste négatif avec acide phosphotungstique. On est ainsi arrivé à des déterminations d'une grande précision fixant le diamètre du plus petit phage à 1000 A° - phage S13 - et celui du plus grand à environ 24.000 à 25.000 A° - phage T2.

La nomenclature des bactériophages est encore insuffisante, à cause d'un manque de certains critères valables pour définir leurs limites et genres.

Les bactériophages sont inclus aujourd'hui comme sous-groupe séparé, dans l'ordre des "viroles", qui fait partie à son tour de la classe de "microtatobiotes".

Dans la grande famille des virus, les bactériophages constituent un groupe séparé, parce que :

- ils parasitent seulement les bactéries;
- on n'a pas encore obtenu un phage cristallisé (tandis que beaucoup de virus d'animaux et de végétaux ont atteint cet état);
- la présence de systèmes énergétiques Lipman pour certains phages seulement manque à d'autres virus.
- l'existence dans leur morphologie de deux parties distinctes
  a) une tête de forme sphérique ou polyédrique,
  b) un organe d'invasion : la queue du phage.
- la structure chimique à savoir : le contenu en acides nucléiniques, les virus présentant seulement de petites quantités de ADR et plus grandes de ARN, tandis que les bactériophages contiennent de l'ADR.

A. La tête et ses constituants :

La tête phagique est formée :
- d'une enveloppe protéinique et
- du contenu de cette enveloppe.

L'enveloppe formée d'unités moléculaires disposées symétriquement, composées de protéines liées par des ponts disulfure (S-S). Les protéines de l'enveloppe ont une spécifité immunologique différente par rapport aux protéines des autres composés.

L'enveloppe garde la forme de la tête du phage et par sa résistance considérable maintient captif le contenu de la tête, malgré les grandes différences de pression osmotiques entre le milieu extérieur et l'intérieur du phage.

Le contenu est formé par :
1) de l'acide nucléique,
2) une protéine interne,
3) un amino-acide,
4) un amino-dibasique.

1°) L'acide nucléique phagique est représenté généralement par l'ADN. Etudiant la constitution biochimique de l'ADN phagique, on a trouvé que dans les nucléotides de cet ADN entrent 4 bases :
- 2 puriques (adenine et guanine) et
- 2 pyrimidiques : (la thymine et 5 hydroxymethyl-cytosine).

Il faut mentionner que cette dernière est un composé tout à fait particulier, qui n'a été retrouvée dans aucune autre forme d'organisation de la matière vivante.

Après différentes controverses concernant les recherches sur le nombre de molécules d'ADN de la particule phagique, sur le poids moléculaire et leurs dimensions, on a établi finalement que la molécule de l'ADN est unique, ayant un poids moléculaire de 120.10^6 à 160.10^6 Ce poids moléculaire comprend dans la constitution d'une molécule d'ADN des dizaines de milliers de nucléotides.

L'ADN phagique constitue le type moléculaire lié à la génétique (v : LWOFF) pendant l'infection phagique, il est le seul qui pénètre dans la cytoplasme de la matière parasitée.

Les bases puriques et pyrimidiques, par leur arrangement spatial, forment un codex dont les signaux s'inscrivent dans le génome phagique.

Les signaux du codex sont A (adénine), G (guanine), C (cytosine), et T (thymine) et sont disposés spécifiquement selon chaque ADN.

L'ADN phagique, transmet l'information à la configuration de son codex dans la cytoplasme de la bactérie - (ce qui a comme effet initial, un accroissement quantitatif important de l'ADN spécifique). Cet ADN coordonne ensuite la formation de l'ARN, avec un codex supplémentaire qui aura une disposition spatiale différente de celle de l'ARN bactérien. Le nouvel ARN, par ce système, va déterminer un assemblage de la molécule protéinique, ayant les propriétés les plus spécifiques de l'enzyme lytique. Les éléments de construction chimique de l'ADN phagique sont analogues, quel que soit le phage auquel ils appartiennent et sont très ressemblantes aux composés d'ADN de n'importe quel autre être vivant. Pourtant l'information transmise est très spécifique.Cette spécificité est donnée par l'isomérie spatiale des chaines polynucléotidiques.

Le potentiel d'isomérisation est très grand. Ainsi calculé par des permutations, un tétranucléotide peut avoir 1 x 2 x 3 x 4 donc 24 combinaisons possibles. Un polynucléotide qui a par exemple 96 bases nucléotidiques, comprenant donc 24 tétranucléotes isomériques différents, aura $1 \times 2 \times 3 \ldots \times 24 = 18.10^{26}$. Mais l'acide nucléinique ayant un poids moléculaire de l'ordre de dizaines de millions comprend 20-30.000 bases et pour savoir le nombre d'isomères possibles pour une molécule d'ADN, dans 2500 bases seulement, on atteint le chiffre de $10.^{500}$. Considérant que le nombre des protons de l'univers connus jusqu'à présent, serait $10.^{80}$ et le nombre de secondes dès le commencement de l'existence de notre galaxie de $10.^{18}$, il résulte que le nombre d'isomères possibles de l'acide nucléinique peut être beaucoup plus gigantesque que ces chiffres astronomiques.

Le circuit des réactions dans la génétique moléculaire a été démontré en laboratoire pour la synthèse de l'ADN, par KORNBERG et, celle de l'ARN par Oscar SAVERO.

Généralement, les bactériophages ne contiennent que de l'ADN comme matériel génétique (même si récemment LOEB et ZINDER ont démontré l'existence des phages qui ont comme acide nucléinique unique l'ARN sans ADN). On a conclu, quand même, qu'il s'agit d'une exception pour le phage.

A présent, il est indubitablement admis que le génome phagique est formé d'une unique molécule d'acide nucléique. La transmission héréditaire des caractères, par l'intermédiaire de l'acide nucléique aux bactériophages a acquis une base expérimentale solide. On a obtenu des mutations "in vitro" et on suppose que dans la nature aussi, le phénomène pourra apparaître par le changement d'une seule base, ce qui veut dire la modification du codex et donc la transmission héréditaire.

2°) Les protéines internes sont formées par les histones,protéines basiques, qui sont associées à l'acide nucléinique et ont le rôle de neutraliser la forte acidité provoquée par l'acide nucléique.

3° et 4°) Dans le contenu de l'enveloppe de la tête, il y a encore des amino-acides et amino-basiques, pour lesquels on ne donne pas de détail. Ceux-là, quoique identifiés, sont moins bien connus en ce qui concerne leur rôle.

B. La queue du phage (l'organe d'invasion) est un complexe structurel, lié directement au mécanisme, à l'absorption et à l'invasion phagique.

La formation caudale s'insère sur la tête du phage par un disque, d'un diamètre plus petit que celui de la queue nommé "disque intermédiaire".

La queue est cylindrique, ayant le même diamètre sur tout son trajet et représente un canal limité par un étui, dont le centre est obstrué sur toute sa longueur par un cylindre axial. L'étui de la portion caudale se divise en trois zones :

1) la zone proximale contractile,
2) la zone enzymatique,
3) la zone fibrillaire d'absorption.

1°) La zone proximale contractile est la plus importante partie de la queue du phage. Elle est formée par des protéines contractiles à propriétés voisines de l'actomyosine, ayant toutefois les propriétés adénosine-triphosphatiques. Ces protéines contractiles sont spiralées. Au microscope électronique ce sont des disques transversaux. En même temps que la contraction, les spirales perdent leur orientation formant le même nombre d'agglomérats. Par la contraction de la région proximale caudale, la queue devient plus courte de 50% et augmente son diamètre à 30%.

On a relevé dans la partie contractile la présence de :
- l'acide adenosine-triphosphorique (ATP)
- l'acide désoxy-adenosine-triphosphorique (DATP)
- des Ions de Ca

Il y a un rapport d'égalité entre le nombre des molécules de l'ATP et de DATP. Ces composés se modifient brusquement pendant la contraction, se transformant en ADP et d'ADP et P anorganique, et le Ca disparait dans le milieu (transformations qui ont pu être étudiées à l'aide d'isotopes marqués du type Ca^{45} et P^{32}).

2°) La zone enzymatique apparait distale à peu près au même niveau que la zone fibrillaire comprenant l'enzyme de la queue du phage, analogue au lyzosyme.

3°) La zone fibrillaire est formée de fibrilles (4 - 5) de dimensions variables. Celles-ci tournent vers le Centre, étant maintenues par des ponts disulfure (S-S) et des ponts de H.

Dans le canal caudal se trouve un cylindre axial de longueur et diamètre égaux à ceux du canal de l'étui. Le cylindre axial est constitué de protéines d'une viscosité beaucoup plus élevée.

Les unités structurelles (mise à part la délimitation topographique) sont différentes et antigéniques. Ainsi, il a été décrit (aux phages de la serie par exemple) 6 antigènes distincts :

- Un antigène de l'enveloppe de la tête.
- Un antigène protéinique interne.
- Un antigène de la zone contractile.
- Un antigène fibrillaire.
- Un antigène enzymatique phagique et
- Un antigène du cylindre axial de la queue.

Le phage représente donc une forme d'organisation plus complexe et différente de celle des virus animaux et végétaux. Poursuivant l'observation des structures composant la particule phagique, on observe que le système enzymatique est faiblement représenté : les deux composants enzymatiques,à savoir l'adenosine-triphosphatase et l'enzyme lytique,sont en corrélation avec le mécanisme métabolique propre.

Le bactériophage assure sa perpétuité, sa multiplication et la transmission héréditaire de ses caractères par la pénétration active dans la cellule parasitée. Ici, par un parasitisme strict, par l'information aux réactions métaboliques de l'organe parasité, s'organisent autant la multiplication de son genome, que de ses composants non-génétiques, en vertu des systèmes énergétiques de la cellule parasitée. Les composants (protéine et acide nucléinique) seront refaits et distribués conformément au codex transmis par l'acide nucléinique parental.

CARACTERES BIOLOGIQUES :

Le bactériophage, particule biologique pourvue d'une queue rejoint une bactérie réceptive, s'attache à sa paroi et injecte son matériel génétique formé en majorité d'acide nucléinique dans le cytoplasme de la bactérie.

La bactérie ainsi infectée peut évoluer de deux façons :

1°) Le matériel génétique entre dans la phase végétative : la bactérie meurt.

2°) Le matériel génétique n'entre pas dans la phase végétative : il est converti à la phase de prophage. La bactérie reste en vie et devient lysogène.

LA PHASE VEGETATIVE :

se caractérise par la multiplication du matériel génétique du phage, par la synthèse des protéines phagiques et par la morphogénèse des particules phagiques. Il est intéressant de constater que la particule bactériophagique ne se reproduit jamais comme telle, ni ne s'accroit, ni ne se multiplie; une particule infectée n'est jamais descendante directe d'une autre particule infectante. Elle est produite "de novo", par une organisation du matériel phagique, protéines et acides nucléiniques. L'essentiel est la phase végétative du cycle à son origine dans le matériel génétique du bactériophage. La synthèse des constituants phagiques (amino-acides, les bases puriques et pyrimidiques) est effectuée par l'appareil enzymatique de la bactérie. Il est généralement admis que la bactérie assure le système LIPMANN, c'est-à-dire le système des enzymes qui transforme l'énergie potentielle du matériel alimentaire en énergie nécessaire pour la synthèse et la reproduction des autres modèles spécifiques.

LA PHASE DE PROVIRUS ET BACTERIE LYSOGENE

Le matériel génétique du phage ne se multiplie pas. Il s'arrête en un lieu déterminé: sur le chromosome de la bactérie où il s'attache. En vertu de cette liaison, les propriétés du matériel génétique du phage sont modifiées, c'est le prophage.

Le prophage se comporte comme s'il était un caractère génétique de la bactérie. Se multiplie en même temps que la bactérie (par le chromosome bactérien) et il est transmis aux cellules bactériennes qui suivent. La bactérie porteuse de prophage est lysogène.

LE MECANISME DE L'INVASION DE LA CELLULE BACTERIENNE PAR LA PARTICULE PHAGIQUE :

L'invasion a lieu en plusieurs temps, le rôle primordial est attribué à la partie caudale, la queue du phage est l'organe principal de l'invasion phagique. L'approche du phage vers la bactérie se fait par des mouvements browniens (auxquels sont soumis aussi bien la particule phagique que le corps de la cellule bactérienne).

Les différentes phases d'invasion sont les suivantes :

1°) L'attache réversible, de nature électrostatique .

Sous l'action de la déhydrogénase périphérique bactérienne, et du triptophan, les fibrilles enroulées en spirales autour du cylindre axial se déroulent et se développent.

2°) L'attache irréversible, par la participation de l'enzyme de la queue du phage (située dans l'enveloppe et non pas dans le cylindre axial).

Ainsi se trouve réalisée la fixation de l'enzyme sur les composants chimiques de la paroi de la cellule-hôte.

3°) Dissolutions enzymatiques :

Le lysozyme phagique par la dissolution de certains liens chimiques, provoque un affaiblissement de la paroi cellulaire et une véritable brèche chimique, dans le principal obstacle qui s'oppose à la pénétration du matériel phagique.

4°) La libération de la substance active :

Immédiatement après l'interaction enzyme-paroi cellulaire, se produit la contraction des protéines proximales de la queue, suivie de l'expulsion du cylindre axial, qui ayant une viscosité plus élevée, perfore facilement la membrane cytoplasmique. En même temps, la contraction a comme résultat la réduction du canal et l'augmentation de son diamètre, favorisant ainsi la transformation de la solution visqueuse de l'ADN - donc la transformation de l'ADN visqueux, par changement de consistance mais non pas de volume et l'expulsion du cylindre axial, qui perfore la membrane cellulaire.

A peu près en même temps,

5°) L'ADN est injecté en respectant la loi physiologique du "tout ou rien". Puis la viscosité de l'ADN diminue. Par des recherches avec des isotopes marqués, on a réussi à montrer que 80% de l'acide nucléique pénètrent dans la cellule et 20% restent dans le milieu. Le processus entier de l'invasion durerait une minute.

L'ADN et les protéines pénètrent dans le cytoplasme bactérien en même temps que les composants aminés mentionnés qui ont le rôle de neutraliser l'acidité de l'ADN. Les autres parties composantes du phage se détachent de la bactérie et restent dans le milieu (ce qui est démontré à l'aide d'isotopes marqués).

6°) La zone altérée de la paroi de la cellule-hôte se reconstitue rapidement, reconstitution qui rejette les restes phagiques.

En résumé, les phases de l'invasion sont :

- L'attachement réversible de nature électrostatique;
- L'attachement irréversible a) déroulement des fibrilles.
  b) la fixation de l'enzyme.
- Dissolution enzymatique -affaiblissement de la paroi cellulaire,
  -libération des substances actives;
- Contraction des protéines simultanément à la baisse de la viscosité de l'ADN.
- La reconstruction de la paroi bactérienne et le détachement des restes phagiques.

7°) Bactéries lysogènes :

Avant d'aborder le problème des bactéries lysogènes, nous croyons utile de préciser quelques notions de terminologie concernant les rapports phage-bactérie.

- La bactérie capable d'absorber sur la surface du corps bactérien, des corpuscules phagiques est une bactérie réceptive.

- Si, après avoir absorbé le phage, la bactérie permet la multiplication de celui-ci dans son intérieur supportant donc le phénomène de lyse, elle est considérée comme une bactérie lysosensible.

D'une manière similaire, la bactérie lysorésistance est une bactérie qui résiste au phage.

- Soit qu'elle n'est pas réceptive.

- Soit que, même absorbant le phage, elle le neutralise après la pénétration de celui-ci.

- Soit que, le phage une fois pénétré reste en symbiose et la bactérie devient lysogène.

Une bactérie lysogène est donc une bactérie capable de perpétuer la capacité de reproduire des bactériophages, on peut ainsi facilement admettre que l'origine des bactériophages de la nature soit si étroitement liée à la présence des souches lysogènes.

Les bactéries lysogènes ont donc un rôle important

a) Dans le maintien et la persistance des phages dans la nature,

b) Dans la pathogénie et l'épidémiologie des infections bactériennes,

c) Dans l'étude de la génétique bactérienne.

Les premières souches lysogènes ont été obtenues expérimentalement par BORDET et CIUCA en 1921.

Les caractères des bactéries lysogènes :

La présence de ce matériel génétique surajouté, confère à la cellule quelques propriétés caractéristiques.

1) La capacité de produire des phages.

2) L'immunité par rapport à un phage dont la même cellule le porte comme prophage.

3) Une grande sensibilité de la bactérie aux radiations et aux inducteurs.

4) La détermination des modifications fonctionnelles, comme par exemple,la synthèse de certains antigènes.

La lysogénie correspond à une situation particulière. Le matériel génétique d'un virus se trouve incorporé dans celui de l'hôte et se comporte comme un constituant cellulaire. Ce constituant cellulaire peut éventuellement se développer sous forme pathogénique. Sa multiplication entraîne la destruction de la cellule-hôte et la libération des particules.

Ceci s'obtient :

a - soit comme résultat d'un processus spontané (rarement, bien que dans une proportion constante.)

b - soit comme résultat de quelques agents de mutation (la mutation étant le résultat de modification morpho-biologique par des agents inducteurs, auxquels la cellule est sensible).

L'infection des cellules sensibles peut faire naître à son tour de nouveaux systèmes lysogènes.

On peut observer dans ce cycle de phage lysogène, 3 phases :

- L'infection,
- Phase végétative,
- Phase de prophage.

On connait peu de chose concernant le mécanisme et la naissance de l'induction.

Le développement du prophage apparait comme un effet secondaire, la cause primaire étant une altération bactérienne.

Tant que l'appareil nucléaire de la bactérie maintient le contrôle sur la cellule, il n'est pas question d'une potentialisation du prophage. C'est seulement à l'occasion d'un trouble spontané sous l'action de quelques agents inducteurs que le prophage échappe au contrôle nucléaire et se développe alors en particules végétatives.

APPLICATION PRATIQUE DU BACTERIOPHAGE

Avant d'aborder le problème de ses applications pratiques, nous croyons utile d'indiquer les procédés de fabrication et de conditionnement du bactériophage pouvant être extrapolés à l'utilisation industrielle.

1° PROCEDE DE FABRICATION :

a) Préparation du milieu nutritif : dissolution d'extrait de viande, de peptone et d'extrait aminé de levure dans de l'eau, addition de chlorure de sodium, ajustement du pH à 7,50. Précipitation à 125° pendant 45 minutes.

Filtration sur papier, répartition en ballons.

Stérilisation à 120° pendant 30 minutes.

b) Ensemencement : Chaque ballon est ensemencé avec une culture fraîche microbienne, puis avec une solution de bactériophage spécifique correspondant. Mise à l'étude à 37°. Après 24 heures, contrôle optique de la lyse dans chaque ballon. Mélange de tous les ballons. Dissolution de la D.H.S. Filtration à travers des plaques stérilisantes Seitz. Mise en récipients stériles.

c) Stockage : Une semaine à 37°, puis 8 jours à température ordinaire. Ensuite contrôle de stérilité, d'activité spécifique et de non-toxicité. Le numéro porté sur la fiche de fabrication qui identifie le lot, est alors porté sur le registre de contrôle.

d) Conditionnement : Un ultime contrôle a lieu par mirage devant une surface lumineuse. Le produit ainsi contrôlé est prêt pour la livraison.

2° CONTROLE DU PRODUIT TERMINE :

A - Caractères généraux : liquide jaune pâle, limpide, d'odeur et de saveur spécifiques.

B - Contrôle du principe actif :

a - Stérilité - ensemencement à raison d'un millilitre par tube sur différents milieux.

- Un tube de bouillon peptoné ordinaire.
- Un tube de bouillon peptoné glucosé.
- Un tube de gélose de Veillon.
- Un tube de milieu au thioglycollate de sodium.

Les tubes sont placés pendant une semaine à 37°. Les contrôles doivent être négatifs.

b - Essai d'activité spécifique des ultra-virus - Cet essai est effectué afin de vérifier que l'activité spécifique de chaque lot est conforme à l'activité standard suivante : 0,25 ml de produit à essayer doit provoquer à 37° la lyse totale de 10 ml. d'une solution de la bactérie sensible, suspension contenant 50 millions de germe par millilitre.

c - Activité antibiotique : Selon la méthode de Codex, édition 1965, page I.III, I.II2 et I.II3.

d - Numération -

Numération préliminaire en milieu liquide : 125 ml de bouillon sont ensemencés avec 1 ml d'une culture fraîche de la bactérie. Ce bouillon est ensuite distribué stérilement à raison de 9 ml dans une série de tubes, un millilitre du produit à essayer est ajouté dans le premier tube; après vive agitation, 1 ml de ce premier tube est ajouté au second et ainsi de suite en continuant la série de dilutions de 10 en 10 jusqu'au 9ème tube. Le 10ème tube est considéré comme témoin de croissance de la bactérie. Le tout est placé à 37°. Après 24 heures, certains tubes sont devenus limpides et d'autres sont restés troubles. Cet essai donne une idée générale du nombre de virus-phages contenu dans le produit. Ainsi, si les 6 premiers tubes sont limpides, les suivants étant troubles, cela signifie que les six premiers tubes ont été ensemencés avec au moins un corpuscule virus-phage. En se reportant aux taux de dilutions, on peut conclure que le produit non dilué contient au moins un million de virus-phages par millilitre.

Numération précise sur milieu solide : Dans une série de tubes contenant 4 ml de gélose molle, fondue à 45°, on ensemence avec 1 goutte de culture fraîche microbienne; on ajoute 0,10 ml de dilutions successives du produit à essayer. Bien agiter, verser ensuite dans des boites de Pétri contenant de la gélose ordinaire. Après 24 heures à 37° on procèdera à la numération des phages de lyse, ce qui donne facilement le nombre d'ultra-virus phages contenu dans le produit non dilué.

e - Essai de non toxicité : Inoculation de 0,25 ml du produit à 5 souris, par voie sous-cutanée.

Contrôle pendant 8 jours.

Applications pratiques du phénomène de bactériophagie :

1°) Maladies infectieuses :

Dans l'épidémiologie de certaines maladies infectieuses et pour différencier les souches appartenant à la même espèce microbienne (qui biochimiquement et sérologiquement se présentent tout à fait identiques), la lysotypie est peut-être la seule méthode efficace. Elle offre la possibilité d'établir l'étiologie de l'infection selon le comportement des germes. Elle permet de connaître le rythme de la contamination, c'est-à-dire l'origine et la filiation des cas dans un foyer épidémique, ainsi que le dépistage des porteurs sains de germe.

La méthode bactériophagique pour le diagnostic des fièvres typhoides et le dépistage des porteurs de germes est plus efficace que l'analyse bactériologique. Elle est très sensible et très spécifique, ce qui laisse envisager sa pratique courante (Mr. Rayga).

2°) L'état sanitaire de l'eau :

Une autre application pratique de la bactériophagie dans l'étude de l'épidémiologie est l'emploi des bactériophages en tant qu'indicateur de l'état sanitaire et du degré de pollution des eaux.

Nous devons mettre surtout en relief la valeur diagnostique du phage anticoli comme indicateur de la qualité sanitaire de l'eau. Nous pouvons ainsi remplacer la colimétrie et constater que la pollution de l'eau est fonction de son titre en bactériophages.

La même observation est valable concernant le bacille typhique. Puisque plusieurs races de bactériophages sont capables d'attaquer en même temps les bactéries dysentériques, les colibacilles, bacilles typhiques et quelques salmonelles, la différentiation parait être assez difficile à résoudre. Après la découverte de l'antigène "Vi" en vertu de la

spécificité de celui-ci et du phage correspondant, on a reconsidéré avec succès le problème du bactériophage anti-typhique et sa valeur épidémiologique en fonction de sa découverte dans les eaux. Un intérêt particulier réside dans les constatations concernant les indications données par le bactériophage dans l'apparition d'épidémies de choléra.

B - Application dans un but diagnostique

La détermination de la sensibilité des souches microbiennes envers les phages spécifiques, est faite aussi dans un but de diagnostic, comme complément de la sérologie, ou bien pour le diagnostic différentiel, entre B. antracis, B.cereus et B. mucroides.

C - Applications dans un but thérapeutique :

1) La Phagothérapie - utilisant l'action antibactérienne des bactériophages. On a essayé avant tout l'application locale des phages dans les lésions cutanées, les infections urinaires, puis leur administration par voie orale dans des infections intestinales ou urinaires et dans certains cas même par voie parentérale, dans certains cas de septicémies (infections staphylococciques et pyocyaniques). La phagothérapie a fourni de bons résultats, les quelques insuccès peuvent trouver plusieurs explications, à savoir :

a) L'élimination rapide du phage de l'organisme;

b) L'action fixative des tissus et d'éléments inflammatoires;

c) L'effet inhibiteur de la bile et du sérum sanguin;

d) L'apparition d'anticorps antiphages;

e) La sélection des variantes phagorésistantes, etc... De très bons résultats surtout ont été acquis par l'application locale du phage au niveau de foyers infectieux (pyocyarique).

Le problème de la phagothérapie est encore à l'étude, les phages sont seuls capables d'attaquer les germes en pénétrant dans leur génétique même et par un mécanisme beaucoup plus efficace que celui des antibiotiques et de la chimio-thérapie dont l'effet est insuffisant dans beaucoup de cas.

2) L'association d'un traitement biologique au bactériophage dans le but de supprimer les résistances à la chimie ou antibio-thérapie.

Dans l'ouvrage de l'Institut Cantacuzino "L'influence des bactériophages sur la sensibilité aux antibiotiques de certaines souches Eschericia et Klebsielle, isolées des infections urinaires", présenté dans le cadre du symposium de Novembre 1961, l'attention est attirée sur la possibilité d'empêcher des résistances aux antibiotiques et à la chimio-thérapie, par l'association à un traitement biologique (bactériophage, vaccin ou éventuellement du sérum).

Plusieurs observations ont été effectuées concernant l'association des phages avec des antibiotiques traditionnels :

Un malade présentant une infection urinaire avec Esch. Coli, survenue à la suite d'une prostatectomie a été pendant 2 ans traité par la streptomycine puis la chloromycétine, une résistance s'est progressivement installée. On a réussi "in vitro" à adapter à cette souche de Esch. Coli, un phage à potentiel élevé. L'administration per os de la préparation ainsi obtenue associée aux injections d'auto-vaccin a rendu à la souche microbienne la sensibilité à la chloromycétine dont l'administration a mené cette fois à la guérison.

Des résultats semblables ont été obtenus dans des cas de méningite cérebrospinale épidémique dont plusieurs dans le coma jusqu'à 6 jours (association d'une sérothérapie spécifique).

Etudes et recherches :

On peut donc considérer que les bactériophages seront à l'avenir de plus en plus nécessaires du fait de leurs propriétés thérapeutiques et de leur rôle inducteur.

En effet, le bactériophage est considéré comme l'un des agents les plus importants de variabilité microbienne, en raison de sa capacité d'induire le changement de caractère des différentes souches microbiennes.

Nous avons eu l'occasion d'étudier les relations qui existent entre les caractères de lysogénie et les attributs de virulence et toxigenèse de différents germes. Nous rappellerons que la lysogénie représente l'état de la cellule-hôte, quand elle porte incorporé en elle, le matériel génétique d'un virus qui se comporte comme un composé cellulaire.

Nous avons fait des études comparatives sur les caractères de lysogénie d'un germe parmi les souches non pathogènes lysorésistantes et les souches pathogènes lysosensibles du même germe. Des recherches ont permis d'observer certaines relations entre les caractères de lysogénie et celles de pathogénicité.

Ainsi, par exemple :

I - Corrynébactérium diphtériae : la conversion à la toxigénèse induite et contrôlée par le phage a été vérifiée (Freeman 1951). Il n'y a plus de doute sur le rôle inducteur joué par le phage dans le processus de conversion qui a lieu dans le macro-organisme humain.

2 - Souches différentes de Salmonelles : les souches lysogènes ont prouvé un degré de virulence plus fort, tandis que les variations de la toxicité ont été insignifiantes.

3 - Souches de Brucella : Contrairement aux constatations faites concernant le bacille diphtérique, où l'action des phages provoque l'exacerbation du pouvoir pathogène et la toxigénèse) dans le genre Brucella, l'infection de cellules microbiennes "in vitro" par des corpuscules phagiques homologues a eu, comme résultat, une réduction marquée de la virulence des souches examinées.

4 - Staphylocoque : 83,30% des souches pathogènes étaient lysosensibles tandis que les staphylocoques non pathogènes se sont montrés lysorésistants.

Le rôle inducteur du bactériophage a une importance considérable, mais son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

Citons enfin la transduction phagique, mécanisme par lequel un phage tempéré (vivant en symbiose avec la cellule-hôte) est capable de transporter des fragments de matériel génétique sur une bactérie réceptrice qu'il va infecter.

CONCLUSIONS

- On a beaucoup progressé dans l'étude des modes d'action du Bactériophage, mais certains phénomènes biochimiques restent obscurs; ils sont en voie d'exploration, et on y progresse parallèlement à la connaissance des métabolismes et de la génétique cellulaire.

- Malgré le prix de revient peu élevé, c'est un produit efficace; c'est aussi un produit facile à manier, et de surcroît sans danger... C'est enfin un produit qui possède des indications thérapeutiques actuelles:

Les Bactériophages peuvent empêcher l'apparition de certaines résistances aux Antibiotiques et à la chimiothérapie ou même les supprimer (pyocyaniques - staphylocoques).

Le Bactériophage connaîtra forcément un grand avenir en raison des phénomènes de lysogénisation artificielle qui permettra la création de souches sensibles, et ceci par une technique visant à débarrasser les bactéries de certains phages, moyen d'orientation du processus de variation microbienne dans un sens favorable.

Rappelons enfin ses applications :

- prophylactiques : au cours d'épidémies de gastro-entérites à E. Coli dans les crèches, etc...
- diagnostiques : de fièvre typhoïde et dépistage des porteurs de germes, etc...
- état sanitaire des eaux.

-=-=-=-=-=-=-=-

Vu le Président de thèse

Pr. LEMAIRE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ABDUSAMATOV M.

Diagnostic de la fièvre typhoïde par la méthode bactériophagique.
J. Mikrob.Epidem.Immuno. 1960 p.23- 27.

BERTOYE A. et COURTIEU A.L.

Les bactériophages adaptés en thérapeutique anti-infectieuse.
Sem.Hop.de Paris 1961 p.422- 426.

B. et C.

Traitement des infections à bacilles pyocyaniques par les bactériophages adaptés par sélection.
J. méd. Lyon 1960 t.41 p.739. 75.

GUHA A.

Demonstration of chromosome-like organisation in the head of "escherichia coli" communionphage.
Naturwissenschaften 1958 t.45 p.425.

GUTHRIE G.D. et SINSHEIMER R.L.

Infection of protoplasts of "Escherichia coli" by subviral particles of bacteriophage x 174.
J. molecular Biolo, 1960 t.2 p.297 - 305.

HAMON Y.

Recherche et identification de la propriété colicinogène parmi les différents lysotypes d'E. Coli pathogènes pour le nourrisson. Intérêt épidémiologique de cette étude.
Ann. Inst. Pasteur 1959 t.96 p.614 - 629.

HARISON K.J., BEAVON J. et GRIFFIN E.

The effect of on neomycin on phage-typing of staphylococci
Lancet 1959 t.1 p.908- 910.

ELACHIAR E., NICOLLE P., LEMINOR L., TASSY R. et FOURNIER S.

Prophylaxie par le bactériophage des épidémies de gastro-entérites à "E. Coli" chez le nourrisson.
Arch. Gran. Pediatrie 1962 t.19 p.130- 131.

KELLER R. et ZATZMAN M.C.

Studies on the factors concerned in the disappearance of bacteriophage particles from the animal body.
J. Immunol. 1959 t.83 p.167- 172.

CIUCA M.

Etudes sur le bactériophage et différents systèmes phago-bactériens. Ecologie et fréquence des souches lysogènes et d'autres formes résistantes de variation en tant que facteurs déterminants dans la distribution et la perpétuité du phage dans la nature.
Arch. roumaines Path. exp. Microb. t.17 p.161- 186.

MERCER E.H.

An electron-microscopic study of thin sections of bacteria and bacteriophage grown on agar plates.
Bioch. Biophys. Acta 1959 t.34 p.84 - 89.

BEUMER J. et DIRKX J.

Influence de la composition cationique du milieu sur la fixation des bactériophages sur les récepteurs bactériens vides.
Ann. Inst. Pasteur 1960 t. 99 p.146 - 150.

BEUMER J. et DIRKX J.

Isolement des substances réceptrices des bactériophages chez les Shijellae.
Med. dorw. Mikrob. 1959 t.11 p.255-266

BOREK E. et RYAN A.

Induction of phage formation in protoplasts dewed from a lysogenic organism.
Bioch. Biophys. Acta 1959 t.36 p.386 à 389.

COLES H. et EISENSTARK A.

Staphylococcicphages.
Amer. J. Vet. Res. 1959 t.20 p.835 - 37

CRAWFORD L.V.

Nucleic acid metabolism in "Escherichia coli" infected with T.S.
Virology (Baltimore) 1959 p.359 - 74

CRAWFORD L.V.

The metabolism of DNA in E. Coli infected with bacteriophage T.S.
J. gen. Microbiol. 1958 p.III- IV.

CUMMINGS D.J.

Biophysical properties of B.T_2
Bicch. Bicphys. Acta 1960 t.44 p.445- 48

HERCIK F.

The X Rays induction of lytic units in E. Coli B.
Folia biol. 1958 t.4 p.65 - 74

KOCH G. et HERSHEY A.D.

Synthesis of phage precursors proteins in bacteria infected with T_2
J. molecular Biol. 1959 t.1 p.260-76.

LEHMAN I.R. et HERRIOTT R.M.

The protein coats or "ghosts of coliphage T2
J. gen. Physiol. 1958 t.41 p.1067 - 82

BESSMAN M.J.

Desoxyribonucleolide binases in normal and virus infected "E.coli"
J. Biol. Chem. 1959 p.2735- 40.

ANDERSON P.S. et COWELS P.B.

Effect of antiphage serum on the virulence of coryne bacterium diphteriose.
J. Bact. 1958 t.76 p.272 - 280.

TOLMACH L.J.

Attachment and penetration of cells by viruses.
Advanc. Virus Res. 1957 t.4 p.63- 110

SINSHEIMER R.L.

A single-shanded desoxyribonucleic acid from bacteriophage x 174
J. Molecular Biol. 1959 p.43 - 53

ROUNTREE P.M.

Changes in the phage-typing patterns of staphylococci following lysogerization.
J. gen. Microbiol. 1959 - p.620 - 633.

POSPELOVA V.V.

Etude des bactériophages de la diphtérie au microscope électronique - (en russe)
1959 J. Mikrobiol. Epidemiol. Immuno. p.40-46.

ORTEL S.

Observation des phages staphylococciques au microscope électronique.
Zbl. Bakt. I Abt. 1959 t.176 p.35-49.

OLCZAK M. et STRUMILLO B.

Traitement des staphylococcies cutanées par le bactériophage.
Pol. Tyg. lek (en polonais) 1961 p.250-52

N. FROLOVA et F. TCHERKESS

Prophylaxie et traitement de la dysenterie par un bactériophage polyvalent.
J. de Microb. Epidemio. et Immuno. Moscou 1965
p. 122-125.

SAYAMOV R.M.

Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé
1963 - p.361 - 67.

WALH R. et FOUAGE O.

Modifications des "types" de staphylocoques par perte de prophages ou par lysogénisation.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 1958 p.573-83.

VOLKIN E.,ASTRACHAN L. et COUNTRYMAN J.L.

Metabolism of RNA phosphories in E.coli infected with bacteriophage T_7
Virology (Baltimore) 1958 p.545-555

RAIGA-CLEMENCEAU

A propos d'une récente épidémie de fièvre typhoïde typho-paratyphoïdique.
Archives Hospitalières - Juillet-Août 1966.

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62